



OSTEOSET® T BONE GRAFT PRODUCTS

150826-1

The following languages are included in this packet:

English (en)
Español (es)
Türkçe (tk)

Deutsch (de)
Italiano (it)

Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)

For additional languages, visit our website www.wright.com. Then click on the **Prescribing Information** option.

For additional information and translations please contact the manufacturer or local distributor.



CE 0086*

Wright Medical Technology, Inc.
1023 Cherry Road
Memphis, TN 38117
U.S.A.

EC REP

Wright Medical UK Ltd
3rd Avenue
Letchworth
Herts, SG6 2JF
UK

*The CE-Marking of Conformity is applied per catalog number and appears on the outer label, if applicable.



R ONLY

January 2017
Printed in U.S.A.

FR



PRODUITS POUR GREFFE OSSEUSE OSTEOSET® T

150826-1

Les langues suivantes sont incluses dans ce paquet :

English (en)
Español (es)
Türkçe (tk)

Deutsch (de)
Italiano (it)

Nederlands (nl)
Português (pt)

Français (fr)

Pour d'autres langues, veuillez visiter notre site web www.wright.com

Puis cliquez sur l'option **Prescribing Information** (Informations pour la prescription).

Pour des informations et traductions complémentaires, veuillez contacter le fabricant ou le distributeur local.



0086*

Wright Medical Technology, Inc.
1023 Cherry Road
Memphis, TN 38117
U.S.A.

EC REP

Wright Medical UK Ltd
3rd Avenue
Letchworth
Herts, SG6 2JF
UK

* Le marquage CE de conformité est utilisé par numéro de catalogue et apparaît sur l'étiquette externe, le cas échéant.

Rx ONLY

Janvier 2018 Imprimé aux États-Unis

À l'attention du chirurgien
INFORMATIONS MÉDICALES IMPORTANTES

**WRIGHT MEDICAL
PRODUITS POUR GREFFE OSSEUSE OSTEOSSET® T
(150826-1)**

SOMMAIRE :

- I. INFORMATION D'ORDRE GÉNÉRAL SUR LE PRODUIT
 - A. INDICATIONS
 - B. CONTRE-INDICATIONS
 - C. COMPLICATIONS POSSIBLES
 - D. PRÉCAUTIONS
 - E. RÉACTIONS INDÉSIRABLES
 - F. MANIPULATION ET STÉRILISATION
 - G. CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

I. INFORMATION D'ORDRE GÉNÉRAL SUR LE PRODUIT

Le substitut de greffe osseuse OSTEOSSET® T est à base de sulfate de calcium de qualité médicale, renfermant environ 4 % de sulfate de tobramycine et d'acide stéarique jouant le rôle d'agents d'aide à la compression.¹ Ce produit est livré stérile et est réservé à un seul patient. Les pastilles biodégradables et radio-opaques sont utilisées pour combler les cavités

¹ -10 %/+20 % dépendant de la charge nominale

osseuses et sont résorbées dans un délai approximatif de 30 à 60 jours lorsqu'elles sont utilisées conformément aux instructions de l'étiquetage. L'action du sulfate de tobramycine (à savoir la réduction de la possibilité d'infections au cours de l'intervention chirurgicale) est auxiliaire aux propriétés de comblement de cavités osseuses de la pastille.

MISE EN GARDE : Avant d'utiliser ce produit, lire attentivement la section *SULFATE DE TOBRAMYCINE, USP*, incluse dans la notice d'accompagnement, qui comprend des renseignements importants sur les *MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, CONTRE-INDICATIONS* et les *RÉACTIONS INDÉSIRABLES* concernant le sulfate de tobramycine.

L'injecteur à pastilles OSTEASET® est un dispositif jetable biocompatible en polypropylène livré préchargé et stérilisé pour usage chez un seul patient. Il permet un positionnement contrôlé, précis et efficace des pastilles de substitut de greffe osseuse OSTEASET® T, et fournit un mécanisme idéal pour le positionnement précis de chaque pastille.

A. INDICATIONS

Le substitut de greffe osseuse OSTEASET® T doit être légèrement tassé à l'intérieur des cavités non porteuses dans les os longs. Ces cavités osseuses sont des défauts pouvant provenir d'une intervention chirurgicale ou d'une affection traumatique de l'os. Les implants permettent de combler ces défauts et ils se résorbent et sont remplacés par de l'os au cours du processus de guérison.

L'injecteur à pastilles OSTEASET® est adapté pour l'utilisation avec le substitut de greffe osseuse OSTEASET® T. Il est fourni préchargé et permet de placer une dose contrôlée de pastilles de substitut de greffe osseuse OSTEASET® T directement dans des régions spécifiques pour combler les cavités ou les interstices osseux. L'injecteur à pastilles est d'une conception à effraction minimale, ce qui permet l'injection de matériau dans les cavités osseuses à travers des orifices de dimensions réduites.

B. CONTRE-INDICATIONS

Le substitut de greffe osseuse OSTEOSET® T est contre-indiqué :

- Lorsque l'appareil est censé être utilisé comme support structural pour un os porteur
- Chez les patients non coopératifs qui ne veulent pas ou sont incapables de suivre les instructions post-opératoires, notamment les sujets toxicomanes ou alcooliques
- Hypercalcémie
- Lorsque la couverture intra-opératoire du tissu n'est pas prévue ou impossible

En outre, le substitut de greffe osseuse OSTEOSET® T est relativement contre-indiqué pour les conditions suivantes du fait de l'addition de sulfate de tobramycine. Ces conditions comprennent :

- Hypersensibilité à tout aminoglycoside
- Pathologie vasculaire ou neurologique grave
- Insuffisance rénale
- Diabète non contrôlé
- Grossesse
- Nouveau-nés prématurés ou à terme âgés d'une semaine ou moins
- Mères qui allaitent
- Myasthénie grave
- Le substitut de greffe osseuse OSTEOSET® T ne doit pas être administré concomitamment à certains médicaments, y compris les médicaments potentiellement ototoxiques, neurotoxiques ou néphrotoxiques

- Surdité préexistante de l'oreille interne
- Chez les patients atteints d'une maladie osseuse dégénérative sévère

Consulter la section **SULFATE DE TOBRAMYCINE, PHARMACOPÉE DES ÉTATS-UNIS (USP)** de cette notice d'accompagnement pour obtenir des informations plus détaillées.

C. COMPLICATIONS POSSIBLES

L'utilisation des procédures et des techniques chirurgicales adéquates relève de la responsabilité du chirurgien. Il incombe au chirurgien d'évaluer la pertinence de la procédure utilisée en fonction de sa formation médicale personnelle et de son expérience. Bien que Wright Medical ne puisse pas recommander une technique chirurgicale particulière adaptée à tous les patients, une technique détaillée est à disposition du chirurgien à titre de référence.

D. PRÉCAUTIONS

Comme dans toute procédure chirurgicale, user de prudence lors du traitement de personnes présentant des pathologies existantes pouvant compromettre le succès de l'intervention. Ceci concerne notamment les personnes souffrant de troubles hémorragiques, quelle qu'en soit l'étiologie, qu'il s'agisse de traitement à long terme aux st ro ides ou de thérapie immunod pressive. Les taux de calcium, de magnésium et de sodium doivent être contrôlés pendant la période post-opératoire.

La sécurité et la compatibilité de ce dispositif n'ont pas été évaluées en milieu IRM. L'échauffement et la migration de ce dispositif n'ont pas fait l'objet de tests en milieu IRM.

Utiliser ce dispositif tel qu'il est fourni et selon les indications fournies concernant la **MANIPULATION ET L'EMPLOI**.

E. EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants peuvent être constatés, sans que la liste soit exhaustive :

- Complications affectant la plaie dont hématome, drainage du lieu de l'intervention, fracture osseuse, infection et autres complications possibles à la suite de toute intervention chirurgicale
- Fracture ou extrusion du substitut de greffe osseuse OSTEOSET® T avec ou sans génération de débris de particules
- Déformation de l'os au site de l'intervention
- Interposition osseuse incomplète ou inexistante à l'intérieur de la cavité osseuse
- Les tests in vitro indiquent que des concentrations locales élevées et soutenues de tobramycine sont susceptibles d'affecter la vitesse de néoformation ostéoblastique et la régénération osseuse.
- Hypercalcémie transitoire

En cas de réaction indésirable grave au produit, une deuxième intervention chirurgicale peut être nécessaire pour retirer le matériau restant.

Pour identifier les réactions indésirables possibles associées au sulfate de tobramycine, consulter *RÉACTIONS INDÉSIRABLES* dans la section *SULFATE DE TOBRAMYCINE (USP)* incluse dans cette notice d'accompagnement.

UTILISATION MAXIMALE

L'utilisation maximale recommandée pour le substitut de greffe osseuse OSTEOSET® T chez un adulte avec une fonction rénale normale consiste en 4 pastilles/kg lorsque des pastilles de 4,8 mm sont utilisées. L'utilisation d'une quantité supérieure à l'utilisation maximale recommandée est susceptible de causer une augmentation du taux sérique de tobramycine au delà des maximums recommandés. (Consulter la section Sulfate de tobramycine de cette notice d'accompagnement.) Le traitement concomitant systémique du sulfate de tobramycine

ou d'un autre antibiotique neurotoxique ou néphrotoxique, en particulier d'autres aminoglycosides, doit être évité.

Tableau 1 : directives relatives à l'utilisation maximale chez les adultes dont la fonction rénale est normale

Pour des patients pesant :		Nombre maximum de pastilles de 4,8 mm
en kilogrammes	en livres	
40	88	160
50	110	200
60	132	240
70	154	280
80	176	320
90	198	360
100	220	400

Si l'utilisation maximale du substitut de greffe osseuse OSTEASET® T représente un volume insuffisant pour remplir la cavité osseuse, le substitut de greffe osseuse standard OSTEASET® peut être mélangé avec le substitut de greffe osseuse OSTEASET® T pour créer le volume suffisant permettant de combler la cavité.

F. MANIPULATION ET STÉRILISATION

Utiliser ce dispositif tel qu'il est fourni et selon les indications fournies concernant la **MANIPULATION ET L'EMPLOI**.

MANIPULATION ET UTILISATION

Le substitut de greffe osseuse OSTEASET® T et l'injecteur à pastilles OSTEASET®, ainsi que les pastilles de substitut de greffe osseuse OSTEASET® T sont fournis stériles et peuvent être considérés stériles tant que l'emballage interne n'a pas été ouvert ou endommagé. Ce produit ne doit pas être restérilisé. Ce produit est réservé à l'usage d'un seul patient et ne doit jamais être réutilisé. Les dispositifs prévus pour un usage unique ne doivent jamais être réutilisés. La réutilisation de ces dispositifs peut potentiellement provoquer des lésions graves chez le patient. Parmi des exemples de dangers associés à la réutilisation de ces dispositifs, on citera : dégradation significative des performances du dispositif, infection croisée et contamination. Utiliser le substitut de greffe osseuse OSTEASET® T en suivant une technique aseptique selon la méthode chirurgicale suivante :

Tasser légèrement le substitut de greffe osseuse OSTEASET® T dans le site de traitement. Éviter de trop combler le défaut osseux ou de comprimer le site de traitement. Refermer le site en utilisant les techniques de suture normales. Mettre au rebut toute portion inutilisée du substitut de greffe osseuse OSTEASET® T.

Utiliser l'injecteur à pastilles OSTEASET® avec le substitut de greffe osseuse OSTEASET® T en milieu stérile suivant la technique chirurgicale ci-dessous:

Placer l'injecteur à pastilles OSTEASET® dans la cavité où doit être injecté le substitut de greffe osseuse OSTEASET® T. Commencer avec le piston en position à demi poussé pour distribuer les 25 premières pastilles dans la cavité osseuse. Distribuer les pastilles restantes en poussant le piston sur toute sa longueur. Pousser doucement le piston en appliquant une pression manuelle pour injecter le substitut de greffe osseuse OSTEASET® T dans le site de

traitement. Si nécessaire, l'embout de la seringue peut être courbée de 10° à 15° degrés pour faciliter l'injection. Tasser légèrement les pastilles de substitut de greffe osseuse OSTEASET® T dans le site de traitement. Retirer le matériau superflu du site de traitement. Refermer le site en utilisant les techniques de suture normales. Mettre au rebut toute portion inutilisée de substitut de greffe osseuse OSTEASET® T et mettre au rebut l'injecteur à pastilles OSTEASET® jetable.

Mise en garde : Ne pas insérer l'injecteur de force dans une cavité ni trop le courber.
Ne pas user de force excessive sur la tringle ni employer en guise de trocart.

Mise en garde : Lire attentivement la section *SULFATE DE TOBRAMYCINE* incluse dans cette notice d'accompagnement avant d'utiliser ce produit.

Mise en garde : Ne pas utiliser ce produit si le flacon de verre est fêlé ou brisé.

SULFATE DE TOBRAMYCINE STÉRILE (USP)

Mises en garde

Les patients traités par des injections de sulfate de tobramycine (USP) et d'autres aminoglycosides doivent être placés sous surveillance étroite, ces médicaments pouvant de façon inhérente causer une ototoxicité et une néphrotoxicité.

Une neurotoxicité qui se manifeste sous forme d'une ototoxicité auditive ou vestibulaire peut survenir. Les changements auditifs, qui sont irréversibles et généralement bilatéraux, peuvent être partiels ou complets. Des troubles de la fonction stato-acoustique et une néphrotoxicité peuvent survenir, principalement chez les patients présentant des dommages rénaux préexistants et chez les patients ayant une fonction rénale normale qui ont reçu des

aminoglycosides pendant des périodes plus longues ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées. D'autres manifestations de neurotoxicité peuvent inclure engourdissement, picotements de la peau, secousses musculaires et convulsions. Le risque de surdité caus e par les aminoglycosides augmente avec le niveau d'exposition à des concentrations sériques très élevées ou très basses. Les patients qui développent des dommages cochléaires sont susceptibles de ne pas présenter au cours du traitement les symptômes qui les avertiraient de leur condition associée à une toxicité stato-acoustique et la surdité bilatérale partielle ou complète irréversible peut continuer de se développer après la fin du traitement.

Dans de rares cas, une néphrotoxicité peut ne pas devenir apparente jusqu'à quelques jours après la fin du traitement. La néphrotoxicité caus e par les aminoglycosides est habituellement réversible.

Les fonctions rénale et stato-acoustique doivent être surveillées de près chez les patients diagnostiqués ou présumés être atteints d'insuffisance rénale ainsi que chez ceux dont la fonction rénale est normale à l'origine mais qui développent des signes de dysfonctionnement rénal au cours du traitement. Les concentrations sériques d'aminoglycosides très élevées ou très basses doivent être contrôlées périodiquement au cours du traitement pour s'assurer que les taux en sont adéquats et pour éviter des taux potentiellement toxiques. Les concentrations sériques prolongées supérieures à 12 µg/mL doivent être évitées. Des taux minimums en augmentation (au-dessus de 2 µg/mL) peuvent indiquer une accumulation tissulaire. Une telle accumulation, des concentrations excessivement élevées, l'âge avancé et les doses cumulatives peuvent favoriser l'ototoxicité et la néphrotoxicité (voir **Précautions**). Des analyses d'urine doivent être effectuées pour identifier les signes de baisse de densité spécifique et la sécrétion accrue de protéines, de cellules et de débris. L'azote uréique sanguin, la créatinine sérique et la clairance de la créatinine doivent être périodiquement mesurés. Lorsque cela est possible, il est recommandé d'obtenir des audiogrammes en série pour les patients suffisamment âgés pour subir des tests, en particulier pour les patients à

haut risque. En cas d'évidence de troubles de la fonction rénale, vestibulaire ou auditive, le traitement doit être interrompu ou le dosage du médicament ajusté.

Le sulfate de tobramycine (USP) doit être utilisé avec précaution chez les prématurés ou chez les nouveau-nés du fait de l'immaturation de leur fonction rénale et de la prolongation de la demi-vie sérique du médicament qui résulte de cette immaturité.

L'utilisation concomitante ou séquentielle d'autres antibiotiques neurotoxiques ou néphrotoxiques, en particulier d'autres aminoglycosides (à savoir, l'amikacine, la streptomycine, la néomycine, la kanamycine, la gentamycine et la paromomycine), la céphaloridine, la viomycine, la polymyxine B, la colistine, la cisplatine et la vancomycine doit être évitée. D'autres facteurs susceptibles d'augmenter les risques pour les patients sont l'âge avancé et la déshydratation.

Des aminoglycosides ne doivent pas être administrés concomitamment à des diurétiques puissants tels que l'acide éthacrynique et le furosémide. Certains diurétiques causent eux-mêmes une ototoxicité et les diurétiques administrés par voie intraveineuse améliorent la toxicité causée par les aminoglycosides en altérant les concentrations en antibiotiques dans le sérum et les tissus.

Administrés à une femme enceinte, les aminoglycosides peuvent causer des dommages chez le fœtus (voir **Précautions**).

Description

Le sulfate de tobramycine (USP), un antibiotique soluble dans l'eau appartenant au groupe des aminoglycosides, est dérivé de l'actinomycète *Streptomyces tenebrarius*. De l'acide sulfurique ou de l'hydroxyde de sodium est susceptible d'avoir été ajouté pendant la fabrication pour ajuster le pH. Le produit ne contient pas d'agent de conservation ni de bisulfate de sodium.

Le sulfate de tobramycine (USP) est un (sel de)(2:5) sulfate O-3-amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-

(164)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl-(166)]-2-deoxy-L-streptamine, de formule chimique $(C_{18}H_{37}N_5O_9)_2 \cdot 5H_2SO_4$. Son poids moléculaire est de 1425,45.

Pharmacologie clinique

Les niveaux sériques thérapeutiques de sulfate de tobramycine (USP) sont généralement considérés être compris entre 4 et 6 $\mu\text{g/mL}$.

Toutefois, chez les patients ayant des troubles de la fonction rénale et les nouveaux-nés, la concentration sérique de l'antibiotique est généralement plus élevée et peut être mesurée pendant des périodes plus longues que chez les adultes normaux. Le dosage pour de tels patients doit donc être ajusté en conséquence. Après l'administration parentérale, si une transformation métabolique se produit, elle est généralement faible et la tobramycine est éliminée pratiquement entièrement par filtration glomérulaire. La clairance rénale est similaire à celle de la créatinine endogène. Des études portant sur l'ultrafiltration ont prouvé qu'aucune liaison de protéines sériques ne se produit. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, jusqu'à 84 % de la dose peut être récupérée à partir de l'urine dans un délai de 8 heures et jusqu'à 93 % dans un délai de 24 heures.

Des concentrations maximales d'urine comprises entre 75 et 100 $\mu\text{g/mL}$ ont été relevées après l'injection par voie intramusculaire d'une dose unique de 1 mg/kg. Après plusieurs jours de traitement, la quantité de tobramycine excrétée dans l'urine est pratiquement égale à la dose quotidienne administrée. Lorsque la fonction rénale est altérée, l'excrétion de la tobramycine est ralentie et l'accumulation du médicament devient alors susceptible de résulter dans des taux sanguins toxiques.

La demi-vie sérique chez les individus normaux est de 2 heures. Un rapport inverse existe entre la demi-vie sérique et la clairance de créatinine ; le régime de dosage doit être ajusté en fonction du degré d'altération de la fonction rénale. Chez les patients subissant des dialyses, 25 à 70 % de la dose administrée peut être éliminée selon la durée et le type de la dialyse.

La tobramycine peut être détectée dans les tissus et les fluides corporels après l'administration parentérale. Les concentrations dans la bile et les selles ont généralement été faibles, ce qui suggère une excrétion biliaire minimale. La tobramycine a été détectée en faible concentration dans le liquide céphalorachidien après l'administration parentérale ; les concentrations dépendent de la dose, du taux de pénétration et du degré d'inflammation méningée. Elle a également été détectée dans les expectorations, le liquide péritonéal, le liquide synovial et le liquide d'abcès ; elle traverse également les membranes placentaires. Les concentrations au niveau du cortex rénal sont plusieurs fois plus élevées que les niveaux sériques habituels.

Le probénécide n'affecte pas le transport tubulaire rénal de la tobramycine.

Microbiologie. La tobramycine agit en inhibant la synthèse des protéines au sein des cellules bactériennes. Les tests *in vitro* démontrent que la tobramycine est bactéricide.

Il a été démontré que la tobramycine est active contre la plupart des souches des organismes suivants, aussi bien *in vitro* que dans les infections cliniques, conformément aux descriptions dans la section Indications :

Micro-organismes aérobies gram-positifs

Staphylococcus aureus

Micro-organismes aérobies gram-négatifs

Espèces *Citrobacter*

Espèces *Enterobacter*

Escherichia coli

Espèces *Klebsiella*

Morganella morganii

Pseudomonas aeruginosa

Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Espèces *Providencia*
Espèces *Serratia*

Les aminoglycosides démontrent un degré d'activité faible contre la plupart des organismes gram-positifs, y compris les *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* et entérocoques.

Bien que la plupart des souches d'entérocoques démontrent une résistance in vitro, certaines de ces souches sont sensibles. Des tests in vitro ont démontré qu'un aminoglycoside combiné à un antibiotique inhibiteur de la synthèse de la paroi affecte certaines souches d'entérocoques de façon synergétique. La combinaison de pénicilline G et de tobramycine produit un effet bactéricide synergétique in vitro contre certaines souches d'entérocoques fécaux. Toutefois, cette combinaison n'est pas synergétique contre d'autres organismes très similaires, par exemple l'*Enterococcus faecium*. La spéciation des entérocoques à elle seule ne suffit pas pour prédire la sensibilité. L'accent est mis sur les épreuves de sensibilité et les essais de synergie antibiotique.

La résistance croisée parmi les aminoglycosides est possible.

Épreuves de sensibilité

Techniques de diffusion : Les méthodes quantitatives qui requièrent la mesure des diamètres de zones offrent les estimations les plus fiables de la sensibilité des bactéries aux agents antimicrobiens. Une telle procédure est la procédure approuvée conformément aux normes NCCLS (Clinical Laboratory Standards).² L'usage de cette méthode avec des disques a été recommandé pour tester la sensibilité à la tobramycine. L'interprétation comprend la corrélation des diamètres obtenus dans le cadre de l'essai sur disque avec les concentrations minimales

² National Committee for Clinical Laboratory Standards, normes de performance pour les essais de sensibilité antimicrobienne sur disque -5ème éd. Document standard NCCLS approuvé M2-A5, vol. 13, no. 24, NCCLS, Villanova, PA, 1993.

inhibitrices (CMI) de tobramycine.

Les rapports du laboratoire contenant les résultats de l'essai standard de sensibilité sur disque unique avec un disque de tobramycine chargé à 10- μ g doivent être interprétés selon les critères suivants :

<u>Diamètre de zone (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 15	(S) Sensible
13 à 14	(I) Intermédiaire
12	(R) Résistante

Un résultat « Sensible » indique que l'agent pathogène est susceptible d'être inhibé par des niveaux sanguins généralement réalisables. Un résultat « Intermédiaire » suggère que l'organisme serait sensible à des doses élevées ou si l'infection est limitée aux tissus et liquides dans lesquels des niveaux antimicrobiens élevés sont réalisés. Un résultat « Résistante » indique que les concentrations réalisables ne sont pas susceptibles d'avoir une action inhibitoire et qu'un autre traitement doit être choisi.

Les procédures standardisées exigent l'utilisation d'organismes de contrôle en laboratoire. Le disque de tobramycine chargé à 10- μ g devrait fournir les diamètres de zones suivants :

<u>Organisme</u>	<u>Diamètre de zone (mm)</u>
<i>E. coli</i> ATCC 25922	18 à 26
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	19 à 26
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	19 à 29

Techniques de dilution : Les méthodes de dilution en milieu liquide et en milieu gélosé telles que celles qui sont recommandées par le NCCLS peuvent être utilisées pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la tobramycine.³ Les résultats des tests de CMI

³ National Committee for Clinical Laboratory Standards, méthodes de dilution pour les essais de sensibilité antimicrobienne portant sur les bactéries aérobies -3ème éd. Document standard NCCLS approuvé M7-A3, vol. 13, no. 25, NCCLS, Villanova, PA,

doivent être interprétés selon les critères suivants:

<u>CMI (µg/mL)</u>	<u>Interprétation</u>
≤4	(S) Susceptible
8	(I) Intermédiaire
≥16	(R) Résistant

Comme avec les méthodes de diffusion standard, les procédures de dilution sont requièrent l'utilisation des organismes de contrôle de laboratoire. Le réactif de laboratoire tobramycine doit être administré conformément aux CMI suivantes :

<u>Organisme</u>	<u>Fourchette CMI (µg/mL)</u>
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8,0-32,0
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,25-1
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0,12-1
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,12-1

Indications et utilisation

Le sulfate de tobramycine, USP, est indiqué pour le traitement des infections bactériennes graves causées par des souches sensibles de micro-organismes donnés dans les pathologies suivantes :

Infections osseuses causées par la *P. aeruginosa*, par le *proteus spp* (*indole positif et négatif*), *E. coli*, par le *klebsiella spp*, par l'*enterobacter spp* et par le *S. aureus*

La tobramycine peut être utilisée en cas d'infections staphylococciques graves lorsque la

pénicilline ou d'autres médicaments potentiellement moins toxiques sont contre-indiqués et lorsque les test de sensibilité bactérienne et le jugement clinique préconisent son utilisation.

Les cultures bactériennes doivent être obtenues avant et pendant le traitement pour isoler et identifier les organismes étiologiques et pour tester leur sensibilité à la tobramycine. Si les tests de sensibilité montrent que les organismes d'origine sont résistants à la tobramycine, d'autres traitements appropriés doivent être mis en place. Chez les personnes susceptibles de souffrir d'une infection Gram négatif grave pouvant mettre en danger la vie du patient, notamment chez les personnes suivant un autre traitement à la pénicilline ou céphalosporine et chez lesquelles une aminoglycoside peut être indiquée, le traitement au sulfate de tobramycine USP, peut être commencé avant d'obtenir les résultats aux études de sensibilité. La décision de poursuivre le traitement à la tobramycine doit être basée sur les résultats obtenus aux études de sensibilité, sur la gravité de l'infection et sur les concepts supplémentaires importants abordés dans les avertissements ci-dessus.

Contre-indications

Hypersensibilité aux aminoglycosides. Antécédent d'hypersensibilité ou de réactions toxiques graves aux aminoglycosides, en raison d'une sensibilité croisée connue chez certains patients avec les médicaments de cette classe.

Avertissements

Voir Avertissements ci-dessus.

Précautions

Les échantillons d'urine et de sérum pour analyse doivent être prélevés au cours du traitement, tel que recommandé dans la section Avertissements. Les niveaux de calcium sérique, de magnésium et de sodium doivent être surveillés.

Les taux minimum et maximum des niveaux sériques doivent être régulièrement contrôlés au cours du traitement. Les concentrations sériques prolongées supérieures à 12 µg/mL doivent être évitées.

Des taux minimum en augmentation (au-dessus de 2 µg/mL) peuvent indiquer une accumulation tissulaire. Ce type d'accumulation, l'âge avancé et la dose cumulative peuvent contribuer à une ototoxicité et à une néphrotoxicité. Il est particulièrement important de surveiller étroitement les niveaux sériques chez les patients souffrant d'insuffisance rénale connue.

Il est important d'effectuer une surveillance uniforme des niveaux sériques dans le cadre du programme propre au patient, sinon des programmes de dosage pharmacocinétique informatisés sont disponible dans l'institution. Ces essais relatifs aux niveaux sériques peuvent être particulièrement utiles pour le contrôle du traitement des patients gravement malades souffrant de dysfonctionnements rénaux ou d'infections par un nombre inférieur d'organismes sensibles que celui des patients recevant la dose maximale.

Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été signalés chez les chats recevant de fortes doses de tobramycine (40 mg/kg). La possibilité d'apnée prolongée ou secondaire doit être prise en compte si la tobramycine est administrée chez des patients sous anesthésie, qui reçoivent aussi des agents de blocage neuromusculaire, tels que la succinylcholine, la tubocurarine ou le décaméthonium, ou encore chez ceux, qui subissent des transfusions massives de sang citraté. Si le blocage neuromusculaire survient, il peut être combattu avec l'administration de sels de calcium.

Une allergénicité croisée aux aminoglycosides a été prouvée.

Chez les grands brûlés, des résultats pharmacocinétiques altérés peuvent être obtenus pour les concentrations sériques réduites d'aminoglycosides. Chez ces patients traités au sulfate de tobramycine, USP, la prise de la concentration sérique est particulièrement importante afin de déterminer le dosage approprié.

Les patients âgés peuvent voir apparaître des dysfonctionnements rénaux, qui pourraient ne pas être évidents dans les résultats de routine des tests de sélection, comme l'azote uréique du sang ou la créatinine sérique. Une détermination de la clairance de créatinine peut ainsi être plus utile. Le contrôle des fonctions rénales au cours du traitement aux aminoglycosides est particulièrement important chez ce type de patients.

Une fréquence élevée de néphrotoxicité a été signalée après l'administration concomitante d'antibiotiques aminoglycosidiques et céphalosporiniques.

Les aminoglycosides doivent être utilisés avec précaution chez les patients souffrant de troubles musculaires, tels que la myasthénie ou le parkinsonisme, car ces médicaments peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effets curares possibles sur les fonctions musculaires.

Les aminoglycosides peuvent être absorbés en quantités importantes à partir des surfaces corporelles après une irrigation locale ou une application et peuvent causer une neurotoxicité et une néphrotoxicité.

Nous informons les médecins qu'une nécrose maculaire a été signalée après ce type d'administration d'aminoglycosides, notamment de tobramycine.

Consultez la section **Avertissements** concernant l'utilisation de diurétiques puissants et d'autres traitements neurotoxiques ou néphrotoxiques concurrents ou séquentiels.

L'inactivation de la tobramycine et d'autres aminoglycosides par les antibiotiques β -lactam (pénicillines ou céphalosporines) a été prouvée in vitro et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave. Cette inactivation n'a pas été mise en évidence chez les patients ayant des fonctions rénales normales et ayant reçu les médicaments par différents modes d'administration.

Le traitement par tobramycine peut se traduire par un surcroissement des organismes non

sensibles. Si le surcroissement d'organismes non sensibles survient, un traitement approprié doit être mis en place.

Grossesse de catégorie D : Les aminoglycosides peuvent causer des dommages chez le fœtus lorsqu'ils sont administrés chez la femme enceinte. Les antibiotiques aminoglycosidiques traversent le placenta, et plusieurs surdités congénitales bilatérales irréversibles ont été signalées chez les enfants dont les mères ont suivi un traitement par streptomycine au cours de la grossesse. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né en cas de traitement de la femme enceinte avec d'autres aminoglycosides. Si la tobramycine est utilisée au cours de la grossesse ou si la patiente tombe enceinte au cours du traitement, la mère doit être mise au courant des dangers possibles pour le fœtus.

Réactions indésirables

Neurotoxicité : Des effets indésirables sur les branches vestibulaires et auditives du huitième nerf ont été constatés, surtout chez des patients qui reçoivent des dosages élevés ou une thérapie plus agressive, chez ceux qui ont déjà suivi des traitements comprenant de l'ototoxine et en cas de déshydratation. Les symptômes comprennent des étourdissements, des vertiges, des acouphènes, des bruits forts dans les oreilles et la perte auditive. En général, la perte auditive est irréversible et se manifeste par une diminution de l'acuité pour les sons aigus. En termes de potentiel ototoxique, la tobramycine et les sulfates de gentamicine présentent de fortes similarités.

Néphrotoxicité : Les changements de la fonction rénale (démonstrés par des taux d'azote uréique sérique, d'ANP et de créatinine sérique croissants, ainsi que l'oligurie, la cylindrurie et une protéinurie accrue) ont été signalés, surtout chez des patients présentant des antécédents de détérioration de la fonction rénale qui sont traités pendant de plus longues périodes ou par des doses plus élevées que celles recommandées. Les effets indésirables sur la fonction rénale peuvent survenir chez des patients dont la fonction rénale était normale à l'origine.

Des études cliniques et des études en laboratoire sur des animaux ont été menées afin de

comparer le potentiel néphrotoxique de la tobramycine et de la gentamicine. Dans certaines études cliniques et dans les études menées sur des animaux, la tobramycine a entraîné la néphrotoxicité beaucoup moins souvent que la gentamicine. Dans d'autres études cliniques, aucune différence significative n'a été relevée entre la tobramycine et la gentamicine pour ce qui concerne la néphrotoxicité.

Il existe d'autres effets indésirables susceptibles d'être associés au sulfate de tobramycine (USP) dont l'anémie, la granulocytopenie, la thrombocytopenie, la fièvre, des irritations cutanées, des démangeaisons, de l'urticaire, des nausées, des vomissements, la diarrhée, le mal de tête, la léthargie, la confusion mentale et la désorientation. Les anomalies susceptibles d'être associées au sulfate de tobramycine (USP) sont : des taux accrus de transaminases sériques (aminotransférase, aspartate-aminotransférase), de lactico-déshydrogénase sérique et de bilirubine, des taux sériques réduits de calcium, de magnésium, de sodium et de potassium ainsi que la leucopénie, l'hyperleucocytose et l'éosinophilie.

Surdosage

Signes et symptômes : la sévérité des signes et des symptômes suite à un surdosage de tobramycine dépend de la dose administrée, de la fonction rénale du patient, de son hydratation, de son âge ainsi que des médicaments présentant des toxicités similaires qui sont administrés simultanément. La toxicité peut survenir chez des patients traités pendant plus de 10 jours, chez des adultes qui reçoivent plus de 5 mg/kg/jour, chez des enfants qui reçoivent plus de 7,5 mg/kg/jour ou chez des patients dont la fonction rénale est réduite et dont la dose n'a pas été correctement ajustée.

La néphrotoxicité suite à l'administration parentérale d'un aminoglycoside est liée le plus étroitement à l'aire sous la courbe de la représentation graphique de la concentration sérique en fonction du temps. La néphrotoxicité est plus probable si les concentrations sanguines les plus faibles passent en dessous de 2 µg/mL et elle est proportionnelle à la concentration sanguine moyenne. Les patients âgés qui présentent une fonction rénale anormale, qui

reçoivent d'autres médicaments néphrotoxiques ou dont le volume de liquides est amoindri sont plus à risque pour une nécrose tubulaire aiguë. Des toxicités auditives et vestibulaires ont été associées au surdosage d'aminoglycosides. Ces toxicités surviennent chez des patients traités pendant plus de 10 jours, chez des patients dont la fonction rénale est anormale, chez des patients déshydratés ou chez des patients qui reçoivent des médicaments qui présentent des toxicités auditives supplémentaires. Il se peut que les patients ne présentent pas de signes ou de symptômes ou qu'ils souffrent d'étourdissements, d'acouphènes, de vertiges et d'une perte de l'acuité pour les sons aigus au fur et à mesure que l'ototoxicité progresse. Il se peut que les signes et les symptômes d'ototoxicité ne surviennent qu'après l'arrêt du traitement au médicament.

Le blocage neuromusculaire ou la paralysie respiratoire peut survenir suite à l'administration d'aminoglycosides. Le blocage neuromusculaire, l'insuffisance respiratoire et la paralysie respiratoire prolongée peuvent survenir plus souvent chez des patients qui souffrent de myasthénie grave ou de la maladie de Parkinson. La paralysie respiratoire prolongée peut aussi survenir chez des patients qui reçoivent du décaméthonium, de la tubocurarine ou du suxaméthonium. Si le blocage neuromusculaire survient, il peut être combattu par l'administration de sels de calcium ; l'assistance mécanique peut cependant être nécessaire.

En cas d'ingestion de tobramycine, la toxicité est moins probable car les aminoglycosides sont mal digérés par un tractus gastro-intestinal intact.

Traitement : Dans tous les cas de surdosage présumés, appeler le centre antipoison régional pour obtenir les informations les plus récentes concernant le traitement des surdosages. Cette recommandation est faite car, en général, les informations concernant le traitement de surdosage peuvent évoluer plus rapidement que les notices d'accompagnement. Dans le cadre de la gestion du surdosage chez un patient, la possibilité de surdosages multiples, d'interaction médicamenteuse et d'une cinétique atypique du médicament doivent être pris en compte.